

협심증 환자에서의 Nicorandil 의 치료효과

전남대학교 의과대학 내과학교실

강정채 · 박상진 · 김승관 · 정명호 · 박종춘

원광대학교 의과대학 내과학교실

박 옥 규

=ABSTRACT=

Therapeutic Effect of Nicorandil on Angina Pectoris

Jung Chae Kang, M.D. Sang Jin Park, M.D., Seung Gwan Kim, M.D.,
Myung Ho Jeong, M.D., Jong Chun Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School

Ock Kyu Park, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Won-Kwang University

The antianginal effect of oral nicorandil was examined on 15 subjects with angina pectoris who had not been improved by previous treatment with beta blocker and/or calcium antagonists.

Nicorandil, 5mg tid, was added to their previous regimen which were composed of beta blocker and/or calcium antagonists, and patients were followed up at least for 6 weeks.

The following results were obtained;

1) Frequences of anginal attack were markedly reduced in 11(73%) of 15 patients after the use of nicorandil.

2) After the use of nicorandil, ST segment depression and T wave inversions were improved in 10 (66.7%) of 15 patients.

3) In 10 patients who had been taken nicorandil over 12 weeks, 9 patients showed sustained improvement in clinical status, but no significant side effect was noted.

4) In two patients who had undergone exercise tolerance test, significant prolongation in exercise duration were noted.

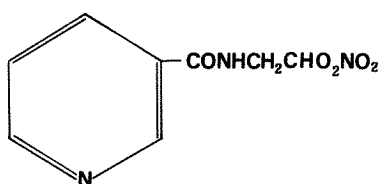
5) The averse effects of nicorandil were as follows; headache in 3, insomnia in 3, excessive perspiration, dizziness, thirst, constipation and facial flushing in 1, respectively.

Key Words: Nicorandil. Angina pectoris.

서 론

협심증의 약물치료는 Nitrate와 베타차단제 및 칼슘길항제가 대종을 이루고 있으나 이들의 단독 또는 복합요법에 효과가 없는 경우에 사용할 수 있는 약제는 그 선택범위가 매우 제한되어 있다.

최근에 소개된 Nicorandil [N-(2-hydroxy ethyl) nicotinamide nitrate] (Fig. 1) 은 일정수준의 혈중 농도에서는 혈압이나 심기능에 미치는 영향이 크



Chemical Formula :

2-(N-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ester)

Fig. 1. Chemical structure and formula of the nicorandil (SG-75).

지 않으면서도 관동맥의 혈류를 증가시켜 항협심증효과를 나타내는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾.

저자들은 Nicorandil의 협심증 치료효과를 알아보기 위해 전남의대 부속병원 내과에 내원했던 협심증환자 15예를 대상으로 그 임상적 효과를 관찰하였기에 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1984년 10월부터 1986년 10월까지 전남의대 부속병원 내과에서 협심증으로 진단되어 치료했던 환자들 중에서 베타차단제, 칼슘길항제 및 Nitroglycerin으로 치료하였으나 임상적 반응이 만족스럽지 못했던 환자들에게 Nicorandil을 추가 또는 단독으로 투여하였고 이들 중 6주이상 추적이 가능하였던 예들을 대상으로 하였다. 최종적으로 6주이상 추적이 가능하였던 15예의 구성을 보면(Table 1) 운동시 협심증 3예, 휴식시 및 운동시 협심증 6예, 휴식시 협심증 4예, 이형 협심증 2예이었다. 휴식시 협심증이 많은 이유는 운동시 협심증의 경우 객

Table 1. Characteristics of the patients studied

No	Age	Sex	Dx	MI Hx	Associated	Coro. Angio.
1	47	M	E	+	HT	-
2	70	M	E	-	HT, DM	-
3	66	M	E	-	HT	-
4	71	M	RE	-	HT, Lipid	3v. disease
5	51	M	RE	-	HT	2v. disease
6	58	M	RE	-	HT, DM, Lipid	-
7	59	M	RE	-	HT, Lipid	-
8	54	F	RE	+	Lipid	-
9	48	M	RE	-	-	Normal Coro.
10	53	M	R	-	HT, DM, Lipid	2v. disease
11	55	M	R	-	HT	LCx. Bridge
12	55	M	R	-	-	RC. Spasm
13	56	M	R	-	HT	Normal Coro.
14	71	M	V	-	HT	-
15	66	M	V	-	-	3v. disease

Abbr. E: effort angina, R: rest angina, V: variant angina, RE: rest and effort angina, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, Lipid: hyperlipidemia, v: vessel, Coro: coronary artery Angio: angiogram.

Table 2. Effects of Nicorandil in angina pectoris, in terms of the weekly anginal attacks and needs for nitroglycerin (tablet/week)

Pt No	Dx	Coro. Angio.	Before Nico.	After Nicorandil								Effect						
				1wk		2wk		3wk		4wk			5wk		6wk		≥ 12wk	
				N	P	N	P	N	P	N	P		N	P	N	P	N	P
1	E	—	9 9	8 8	8 8	7 7	7 7	7 8	0 0	7 7	None							
2	E	—	8 7	8 4	8 5	7 5	6 6	8 7	6 5	—	None							
3	E	—	10 14	4 7	3 6	1 4	0 2	2 1	2 2	3 5	Yes							
4	RE	3v disease	46 20	20 11	11 8	17 10	15 5	10 5	10 6	7 5	Yes							
5	RE	2v disease	25 17	7 10	3 5	3 5	4 4	7 8	6 5	7 7	Yes							
6	RE	—	10 7	11 6	7 5	8 6	9 7	15 8	15 9	* 10	None							
7	RE	—	8 7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	Yes							
8	RE	—	20 13	0 0	0 0	0 0	1 1	1 1	2 1	0 0	Yes							
9	RE	Normal Coro	5 21	3 5	0 0	3 4	1 3	0 0	1 1	—	Yes							
10	R	2v disease	12 12	10 6	11 7	* 6	* 5	* 8	* 11	Ca ⁺⁺ Blocker	None							
11	R	LCx Bridge	40 28	1 14	0 8	0 4	0 4	0 3	0 2	0 2.5	Yes							
12	R	RC spasm	8 7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	Yes							
13	R	Normal coro	15 16	1 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	Yes							
14	V	—	49 50	30 35	3 2	0 0	0 1	0 2	0 0	0 1	Yes							
15	V	3v disease	13 12	4 4	4 5	4 2	1 1	0 0	0 0	—	Yes							

Abbr. N: Nitroglycerin (tablets), P: Anginal pain attack.

관적인 치료효과의 판정에 어려움이 있었고 대상 환자들 중 상당례가 치료에 순응하지 않은 점이 있어서 장기 추적검사가 어려웠기 때문이다. 또한 검사에 포함된 환자들은 전부 최종확진된 협심증의 예들로써 전형적인 흉통과 흉통발작시 심전도상 ST-T 변화가 있었던 경우, 전형적인 흉통이 있고 관동맥조영술상 1개이상의 관동맥협착 또는 연축이 있었던 예, 또는 전형적인 흉통이 있고 자전거형 역랑계에서 양성반응을 보였던 예들이었다.

약제의 투여방법은 베타차단제나 칼슘길항제를 단독 또는 복합투여해도 Nitroglycerin의 요구량

의 감소나 흉통발작의 빈도가 감소하지 않았던 예들에서 Nicorandil을 추가로 투여하였으나 이후 약제의 효과나 안정성에 대해 연구자 스스로 자신감이 생긴 다음부터는 Nicorandil의 단독투여도 시행하였다. Nicorandil사용량은 처음은 1일 15mg을 3회 분복하였으며 6주 후부터는 증량 또는 감량도 하였다.

협심증에 대한 Nicorandil의 유용성을 판정하기 위하여 투여 전과 투여 후 일정간격(1~2주)으로 주당 Nitroglycerin요구량의 변화, 주당 흉통 발작 빈도의 변화, 휴식시 심전도 및 운동부하검사 소견의 변화등을 추적하였고 또한 약제투여와 관련된 부작용을 관찰하였다.

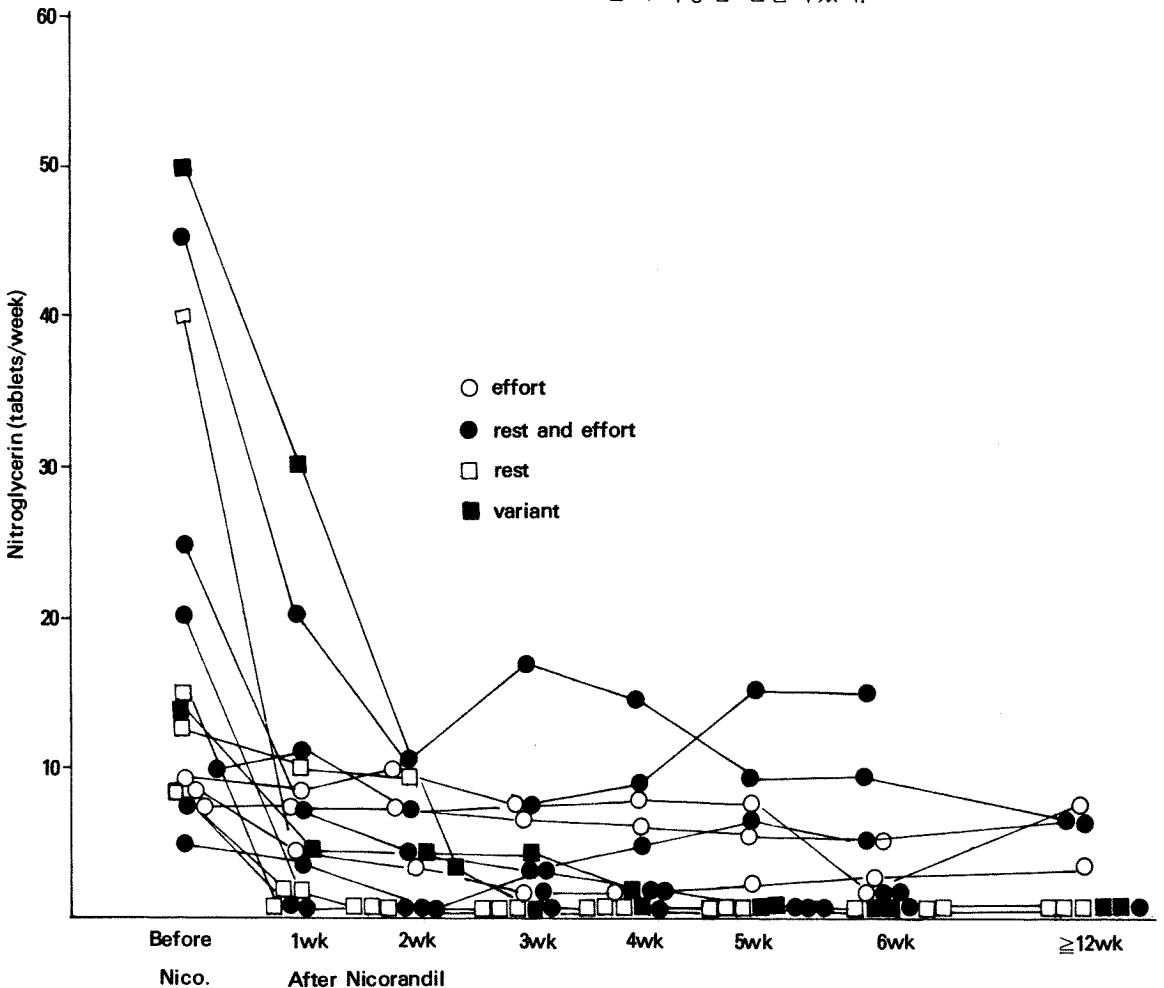


Fig. 2. Plots of changes in nitroglycerin dosages (per weeks) in subjects studied.

관찰 성적

1) Nicorandil 투여전의 흉통발작의 빈도는 주당 7~50회(평균 16회)에서 투여후 1주에는 0~35회(평균 8.7회), 2주에는 0~8회(평균 3.9회), 3주에는 0~10회(평균 3.5회), 4주에는 0~7회(평균 3.1회), 5주에는 0~8회(평균 3.4회), 6주에는 0~11회(평균 2.8회)였으며 임상적으로 효과가 없다고 판정된 4예를 제외한 11예에서 치료전과 6주간 치료한 후의 흉통발작의 빈도는 각각 18.6회 및 1.5회(평균)이었다(Table 2).

2) Nitroglycerin의 주당 요구량은 Nicorandil투

여 전에는 5~49정이었으나 투여후 1주째는 0~30정(평균 7.1정), 2주째는 0~11정(평균 3.9정), 3주에는 0~17정(평균 2.9정), 4주에는 0~15정(평균 2.9정), 5주에는 0~15정(평균 3.3정), 6주에는 0~15정(평균 2.8정)이었으며 임상적으로 효과가 없다고 판정된 4예를 제외한 11예에서 치료전과 6주 치료후의 주당 Nitroglycerin 요구량은 각각 21.7정 및 1.9정(평균)이었다(Table 2, Fig. 2).

3) 휴식시 심전도 소견의 변화를 관찰해 보면 6주 치료후에 치료전에 보였던 ST절, T파 또는 U파의 이상소견이 정상으로 환원된 경우(+)가 8예, ST절 및 T파의 변화가 호전된 경우(+)가 2예이었으며(Table 3, 4), 치료전 운동부하검사에서

Table 3. Criteria for evaluation of ECG changes

Grade	ECG Findings
	ECG returns to normal.
Markedly Improved (++)	1) ST segment which was abnormal becomes normal. 2) T wave changes from negative to positive. 3) U wave changes from negative to positive.
Improved (+)	Improvement of ST segment depression (0.5-1.0mm). Improvement is observed in negative T wave.
Unchanged (±)	No change
Worse	Increase of ST segment depression (0.5mm or more). T wave changes from positive to negative. U wave changes from positive to negative.

Δ ST was used in evaluation of changes in ECG during exercise, where

Δ ST=(ST depression during exercise)-(ST depression at rest).

Table 4. ECG changes after Nicorandil

Wk	Improvement rating*				++ (%)	++~+ (%)
	++	+	±	-		
2	2	5	6	2	2 (13.3)	7 (46.7)
4	8	2	3	2	8 (53.3)	10 (66.7)
6	8	2	3	2	8 (53.3)	10 (66.7)

*Improvement rating as in table 3.

Table 5. Side effects Nicorsndil

Symptoms	Pt No	Percent
Headache	3	20
Insomnia	3	20
Excessive perspiration	1	6.7
Dizziness	1	6.7
Facial flushing	1	6.7
Constipation	1	6.7
Dry mouth	1	6.7
Number of side effects reported		7
Number of patients who complaint such symptoms		8

ST 절의 하강이 현저했던 2예에서는 운동내구력의 증가 및 ST 절의 하강정도가 감소했음을 관찰하였다.

4) 약제투여와 관련된 부작용은 두통이 3예, 불면증이 3예, 과도한 발한, 현훈, 안면발적, 변비, 구갈이 각각 1예씩이었으나 투약을 중단할 만한 심한 부작용은 나타나지 않았다(Table 5).

5) 12주이상 15개월까지 장기간 관찰된 예에서는 치료 6주제와 비교하여 흉통발작의 빈도는 주

Table 6. Longterm clinical effects of Nicorandil in terms of weekly Nitroglycerin need in 10 patients who were observed over 12 weeks

Pt No.	Dx	Coro. Angio.	Before Nico.		4wk		≥ 12wk (After Nico.)		Effect
			NTG	Pain	NTG	Pain	NTG	Pain	
1	E	-	9		7		7		None
				9		7		7	
3	E	-	10		0		3		Yes
				14		2		5	
4	RE	3v. disease	46		15		7		Yes
				20		5		5	
5	RE	2v. disease	25		4		7		Yes
				17		4		7	
7	RE	-	8		0		0		Yes
				7		0		0	
8	RE	-	20		0		0		Yes
				13		0		0	
11	R	LCx. Bridge	40		0		0		Yes
				28		4		2.5	
12	R	RC Spasm	8		0		0		Yes
				7		0		0	
13	R	Normal coro	15		0		0		Yes
				16		0		0	
14	V	-	49		0		0		Yes
				50		0		1	

Abbr. NTG: Nitroglycerin, Nico: Nicorandil, others as in table 1.

Table 7. Clinical effects of Nicorandil in terms of weekly nitroglycerin needs and ECG changes in whom coronary angiography was performed

Pt No.	Dx	Coro. Angio.	NTG (tablets/day)				ECG changes			Effect
			0	2	4	6wk(A.N.)	2	4	6wk (A.N.)	
4	RE	3v. disease	46	20	16	10	+	++	++	Yes
15	V	3v. disease	13	4	1	0	-	-	-	Yes
10	R	2v. disease	12	11	*	*	±	+	+	None
5	RE	2v. disease	25	7	4	7	+	++	++	Yes
11	R	LCx. Bridge	40	1	0	0	+	++	++	Yes
12	R	RC Spasm	8	0	0	0	±	+	++	Yes
9	RE	Normal Coro.	5	3	3	1	-	-	-	Yes
13	R	Normal Coro.	15	0	0	0	++	++	++	Yes

Abbreviations as in table 1. A.N. : After Nicorandil.

당 평균 1.6회 및 2.7회이었고 Nitroglycerin 요구량을 주당 평균 2.0정 및 3.4정으로 양자간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며(각각 $p > 0.1$), 장기투여에 의한 부작용은 관찰되지 않았다 (Table 6).

6) 관동맥조영술을 시행했던 8예의 경우를 보면 관동맥에 협착이 있는 4예에서 보다 협착이 없는 4예에서의 Nicorandil 투여후의 임상적 개선이 양호했다(Table 7).

고 안

2-nicotinamide-ethyl nitrate(SG 75)는 일본 Chugai Research Laboratory에서 Uchida, Yoshimoto 및 Murao에 의해 발견된 후 합성되었고 papaverine에 견줄만한 관동맥확장작용이 있고 개의 구강 및 위장관에서 잘 흡수된다고 한다⁵⁾.

Nicorandil을 경구로 투여시 쉽게 흡수되어 1시간후에 혈중농도가 최고에 달하고 강력한 관동맥확장을 일으키며^{6,7)} 배설되는 양상이 이면성으로 처음분포단계의 반감기는 0.6시간이나 이차단계

(배설)의 반감기는 13.6시간으로 알려져 있다⁶⁾.

Nicorandil은 장시간 작용하는 nitrate로서 nitro기가 현저한 혈관확장작용을 나타내는 것외에 혈압의 하강, 관동맥 저항의 감소, 심박수의 감소등이 초래되나 심근의 산소소모량이나 방실결절의 전도, 심근 수축력에는 아무런 영향을 미치지 않는다고 한다^{2,8,9)}.

Lamping은 마취된 개의 관동맥의 좌전하행지를 협착시켜 심근경색을 유발시킨 후 Nicorandil을 투여하였던 바, 심근경색의 크기가 감소하였음을 관찰하였고 이를 칼슘길항제인 Nifedipine과 비교하여 Nifedipine은 심외막하 혈류를 증가시키나 심내막하 혈류가 감소되는 반면 Nicorandil은 심내막과 심외막하혈류를 모두 증가시킨다고 하였다¹⁰⁾. 또한 Yanaga는 협심증 환자에게 Nicorandil을 투여 후 24시간 활동중 심전도검사를 시행한 후 심전도상 ST절 및 T파의 변화가 현저히 감소하였음을 관찰하였고¹¹⁾, Noda는 협심증 환자군에서 Nicorandil 투여 전·후로 Treadmill 운동부하검사를 시행하였더니 Nicorandil 복용 후 운동지속시간이 투여전보다 유의하게 연장되었다고 보고하였으며¹²⁾, Wada는 Nicorandil 복용 10일 후 관동맥

조영술상 관동맥이 이완되었음을 관찰하였고³⁾, Thormann은 심박동기 부착 후 협심증이 발생한 환자에서 Nicorandil을 투여하였더니 좌심실기능과 국소좌심실벽운동이 호전되었다고 보고하였다¹³⁾.

한편 국내에서의 Nicorandil 경험사례들로는 이등이 협심증환자 16예를 대상으로 Nicorandil을 투여하였더니 68.7%에서 Nicorandil투여 후 답차운동부하검사의 지속시간이 길어져 효과가 인정된다 하였고¹⁴⁾, 정 등은 80%에서 증상의 호전, 61.6%에서 ST절 하강의 감소가 인지된다 하였으며¹⁵⁾, 홍 등은 Nicorandil사용 후 4주간의 추적 결과 증상의 개선은 80%, 심전도의 이상소견의 개선은 47%이상에서 나타났다고 보고하였다¹⁶⁾.

저자들의 연구에서도 15예 중 11예에서 뚜렷한 임상상의 개선을 보였고 (73.3%) 심전도상 이상소견이 호전된 것은 15예 중 10예로 66.7%이었다. 또한 운동시 협심증보다는 휴식시 협심증이나 휴식시 및 운동시 협심증에서 뚜렷한 임상개선효과를 관찰할 수 있었다.

Nicorandil의 부작용으로는 두통과 불면증이 각각 3예로 가장 많았고 약물의 투여를 중단할 만한 부작용은 없었다.

결 론

저자들은 전남의대 부속병원 내과에 내원하여 협심증으로 진단된 후 베타차단제, 칼슘길항제등으로 치료하였으나 효과가 없었던 환자 15예에서 Nicorandil을 추가 또는 단독으로 투여하여 6주이상 장기간 관찰하였던 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) Nicorandil 투여 후 15예 중 11예에서 흉통발작빈도 및 주당 Nitroglycerin 요구량의 감소를 보였다.
- 2) 휴식시 심전도 소견상 Nicorandil 투여 후 ST절 및 T파의 이상이 호전된 경우가 15예 중 10예 이었다.
- 3) 12주이상 추적되었던 10예중 9예에서 뚜렷

한 임상상의 개선을 보였고 흉통발작빈도나 Nitroglycerin 요구량, 그리고 심전도 소견상 Nicorandil 투여 6주때와 큰 차이가 없었다.

4) 자전거형 역량계로 운동부하검사를 실시했던 2예에서 Nicorandil 투여 2주 및 6주에 운동내구력의 증가와 ST절하강의 감소가 인지되었다.

5) Nicorandil 사용기간 중 혈압, 맥박 및 검사실 소견상 특기할 만한 변화는 없었다.

6) Nicorandil의 부작용으로는 두통이 3예, 불면이 3예, 그리고 심한 발한, 현훈, 구갈, 변비, 안면부 발적이 각각 1예이었으나 투약을 중단할 만한 부작용은 없었다.

REFERENCE

- 1) Sakai K, Shiraki Y, Nobata H: *Cardiovascular effects of a new coronary vasodilator, N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (SG-75): Comparison with nitroglycerin and diltiazem. J Cardiovascular Pharmacol* 3: 139, 1981
- 2) Taira N, Satoh K, Yanagisawa T, Imai Y, Hiyatari M: *Pharmacological profile of a new coronary vasodilator drug, 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). Clinical and Experimental Pharmacol & Physiol* 6:301, 1979
- 3) Wada J, Endo M: *Drug therapy of angina pectoris as viewed from an arteriographic standpoint. Chiryo (J Therap)* 60:69, 1978
- 4) Uchida J, Yoshimoto N, Murao S: *Effects of antianginal agents on cyclical reductions of coronary blood flow. Japanese Heart J* 19: 904, 1978
- 5) Nagano H, Mori T, Takaku S, Matsunaga I, Kujira T, Sugano S, Shindo M: *Nitric ester of N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide and pharmacological use. Unites States Patent* 4:200, 1980
- 6) Sakai K, Nakano H, Nagano H, Uchida Y: *New Drug Annual: Cardiovascular drugs.* p227, Raven Press, NewYork, 1983
- 7) Sakai K, Ohba Y, Akima M, Kamiyama H,

- Hinohara Y, Nakano H: *Pharmacodynamic and metabolism studies on a new coronary vasodilator, N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (SG-75)*. *Japanese J. Pharmacol.* 30:881, 1980
- 8) O'Rourke RA, Bishop VS, Kot PA, Fernandes JP: *Hemodynamic effects of nitroglycerin and amyl nitrate in the conscious dog. J Pharmacol and Experimental Therapeutics* 177:426, 1971
 - 9) Kokubun M, Raira N, Hashimoto K: *Cardio-hemodynamic effects of nitroglycerin and several vasodilators. Japanese Heart J* 15:126, 1974
 - 10) Lamping KA, Christensen CW, Gross GJ: *Effects of Nicorandil and Nifedipine on protection of ischemic myocardium. J Cardio-vasc Pharmacol* 6:536, 1984
 - 11) Yanaga N, Ueno A, Ichimaru Y, Hata Y, Ohtsuka K, Yoshioka M: *Effect of SG-75 (nicorandil) on ischemic heart disease-Usefulness of the drug as observed by 24-hour ECG monitoring. Rinsho-to-Kenkyu* 59:575, 1982
 - 12) Noda S, Tsuzuki S, Sonohata I, et al: *Antianginal effect and duration of action of nicorandil: Clinical assessments with treadmill exercise test. Rinsho-Yakuri* 13:129, 1982
 - 13) Thormann J, Schlepper M, Kramer W, Gottwik M, Kindler M: *Effectiveness of nicorandil (SG-75), a new long acting drug with nitroglycerin effects, in patients with coronary artery disease: Improved left ventricular function and regional wall motion and abolition of pacing-induced angina. J Cardiovascular Pharmacol* 5:371, 1983
 - 14) 이용구 · 신길자 · 장양수 · 박금수 · 정남식 · 조승연 · 심원홍 : Nicorandil의 협심증에 대한 치료효과 -이중맹검법을 이용한 평가-. *순환기* 16: 103, 1986
 - 15) 정해철 · 김동인 · 문기석 · 이경순 · 김종성 : 협심증 환자에서 nicorandil 효과에 관한 연구. *순환기* 16: 113, 1986
 - 16) 홍 일 · 권 미선 · 임현길 · 이정균 : 협심증에 대한 Nicorandil (SG-75)의 임상적 평가. *최신 의학* 28: 11, 1985